FACULTE DE MEDECINE D'ALGER
DEPARTEMENT DE MEDECINE

INTRODUCTION AU SYSTÈME IMMUNITAIRE

ORGANES LYMPHOIDES

Pr H.AMROUN-AIT BELKACEM

INTRODUCTION

- L'immunologie est l'étude du système immunitaire (SI) et de ses réponses contre les micro-organismes invasifs.
- **La fonction physiologique du SI est de prévenir les infections et d'éradiquer les infections déclarées.**
- L'importance du système immunitaire pour la santé apparaît de façon dramatique chez les personnes qui, présentant un déficit des réponses immunitaires sensibles à des infections graves menaçant souvent le pronostic vital.
- À l'inverse, la stimulation des réponses immunitaires contre les microbes par la vaccination constitue la méthode la plus efficace pour protéger les individus contre les infections, et c'est précisément cette approche qui a permis, par exemple, l'éradication mondiale de la variole .

INTRODUCTION

- L'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) au cours des années 1980 a tragiquement mis en évidence l'importance du système immunitaire pour la défense des individus contre les infections.

- Importance du système immunitaire chez le sujet sain ou malade.

Rôle du système immunitaire	Implications
Défense contre les infections	Un déficit immunitaire entraîne une aggravation de la sensibilité aux infections ; par exemple dans le sida La vaccination stimule les défenses immunitaires et protège contre les infections
Le système immunitaire reconnaît les greffons tissulaires et les protéines nouvellement introduites et y répond	Les réponses immunitaires sont des barrières importantes à la transplantation et à la thérapie génique
Défense contre les tumeurs	Possibilité d'une immunothérapie du cancer

INTRODUCTION

Quels types de réponses immunitaires protègent les individus contre les infections ?

■ Quelles sont les caractéristiques importantes de l'immunité, et quels mécanismes en sont responsables ?

■ Comment les cellules et les tissus du système immunitaire sont-ils organisés pour être en mesure de trouver les microbes et d'exercer sur eux une réponse qui conduit à leur élimination ?

Immunité naturelle et Immunité acquise

Les mécanismes de défense de l'hôte se composent :

- d'une immunité naturelle, responsable de la protection initiale contre les infections.
- l'immunité adaptative, qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections

Immunité Naturelle ou innée

- Le terme d'*immunité innée (également* appelée immunité naturelle ou native) fait référence au fait que ce type de défense développé par l'hôte est toujours présent chez les individus sains, prêt à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte.

Immunité adaptative ou acquise

- L'*immunité adaptative (également appelée immunité acquise ou spécifique).*

  est le type de défense qui est stimulé par les microbes qui envahissent les tissus, c'est-à-dire qu'elle s'adapte à la présence des micro-organismes invasifs.

La première ligne de défense de l'immunité naturelle

- La première ligne de défense de l'immunité naturelle

  est constituée par:

  - **les barrières épithéliales :**

  Les portes d'entrée les plus fréquentes des microbes, à savoir la peau, le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire, sont protégées par des épithéliums continus qui constituent des barrières physiques et chimiques contre les infections

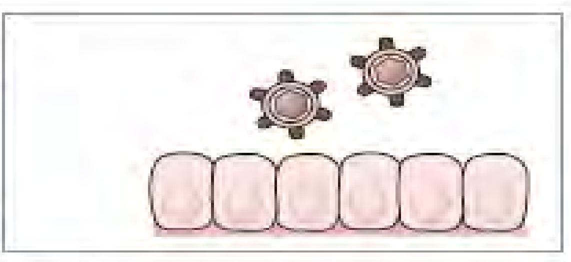
  - **Les phagocytes :**

  Neutrophiles et monocytes/macrophages

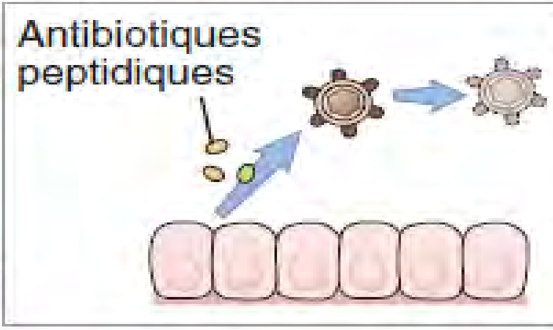
  La fonction de tous ces éléments est de bloquer la pénétration des microbes.

La première ligne de défense de l'immunité naturelle

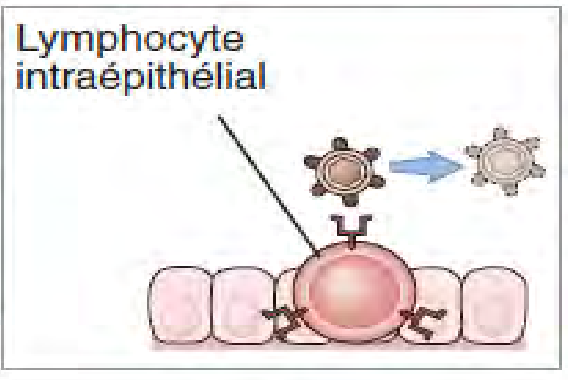
Barrière physique contre l'infection



Destruction des microbes par des antibiotiques produits localement



Destruction, par les lymphocytes intraépithéliaux, des microbes et des cellules infectées



Principaux mécanismes de l'immunité innée

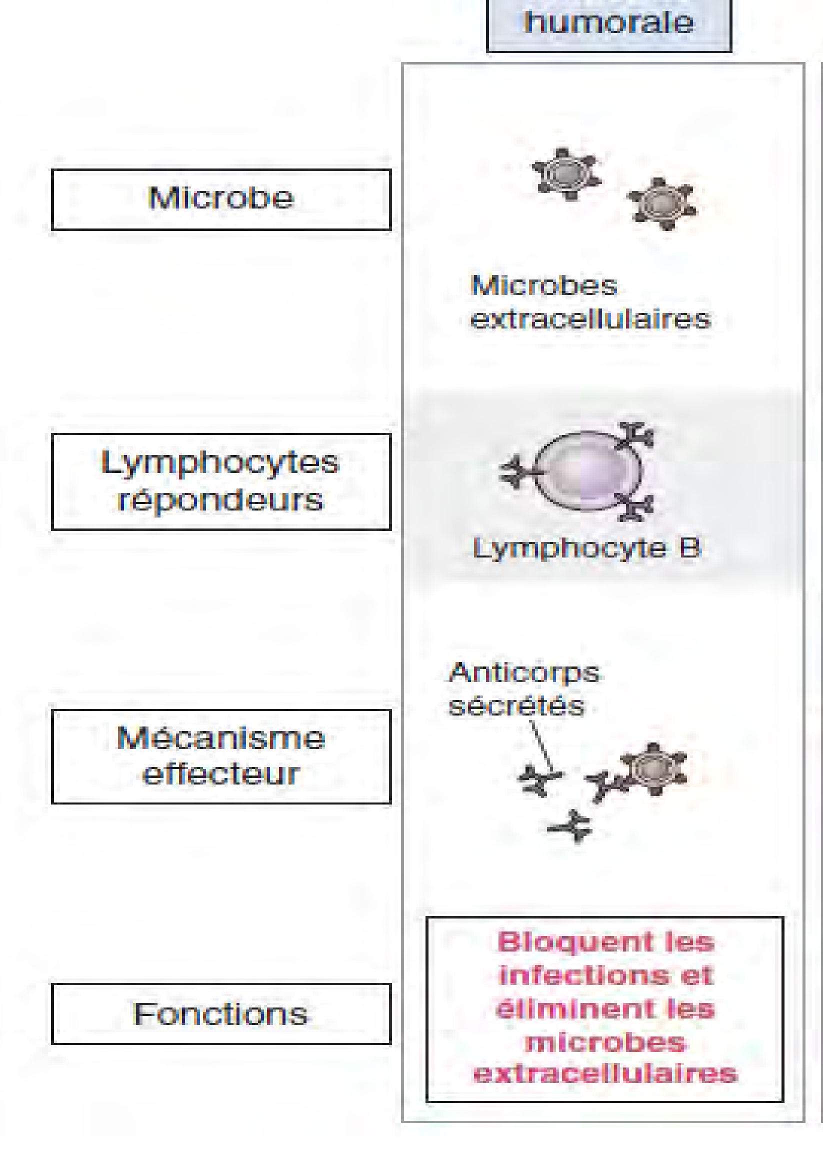
- Si les microbes réussissent à passer les épithéliums et à pénétrer dans les tissus ou dans la circulation, ils sont attaqués par les phagocytes, par des lymphocytes spécialisés appelés cellules tueuses ou NK (*natural killer), et par* plusieurs protéines plasmatiques, notamment les protéines du système du complément.

Principaux mécanismes de l'immunité adaptative

- **Le système immunitaire adaptatif se compose des lymphocytes et de leurs produits, notamment les anticorps.**
- les cellules de l'immunité acquise, c'est-à-dire les lymphocytes, expriment des récepteurs qui reconnaissent, de manière spécifique, différentes substances produites par les microbes, ainsi que des molécules non infectieuses.



Types d'immunité adaptative

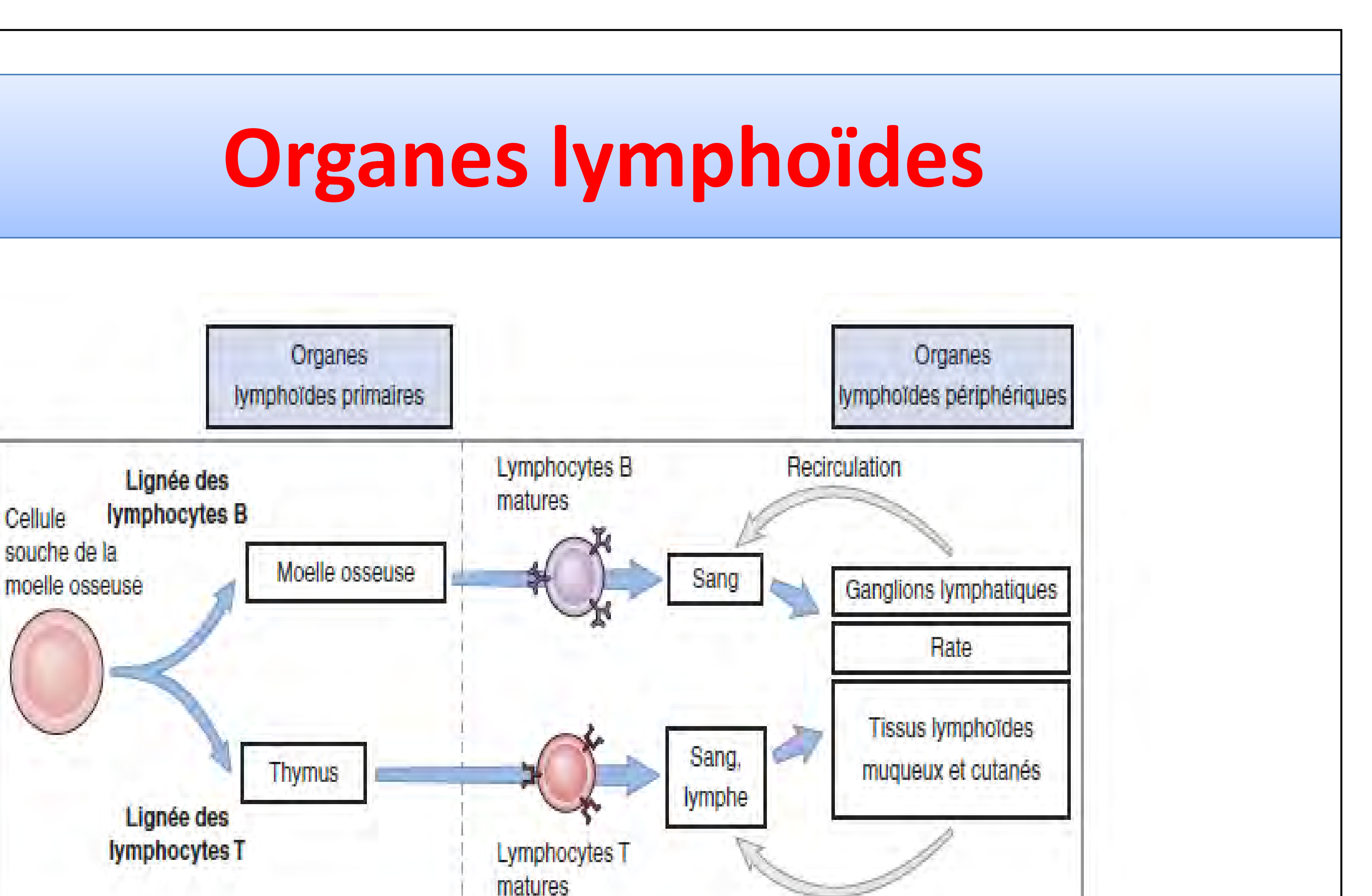


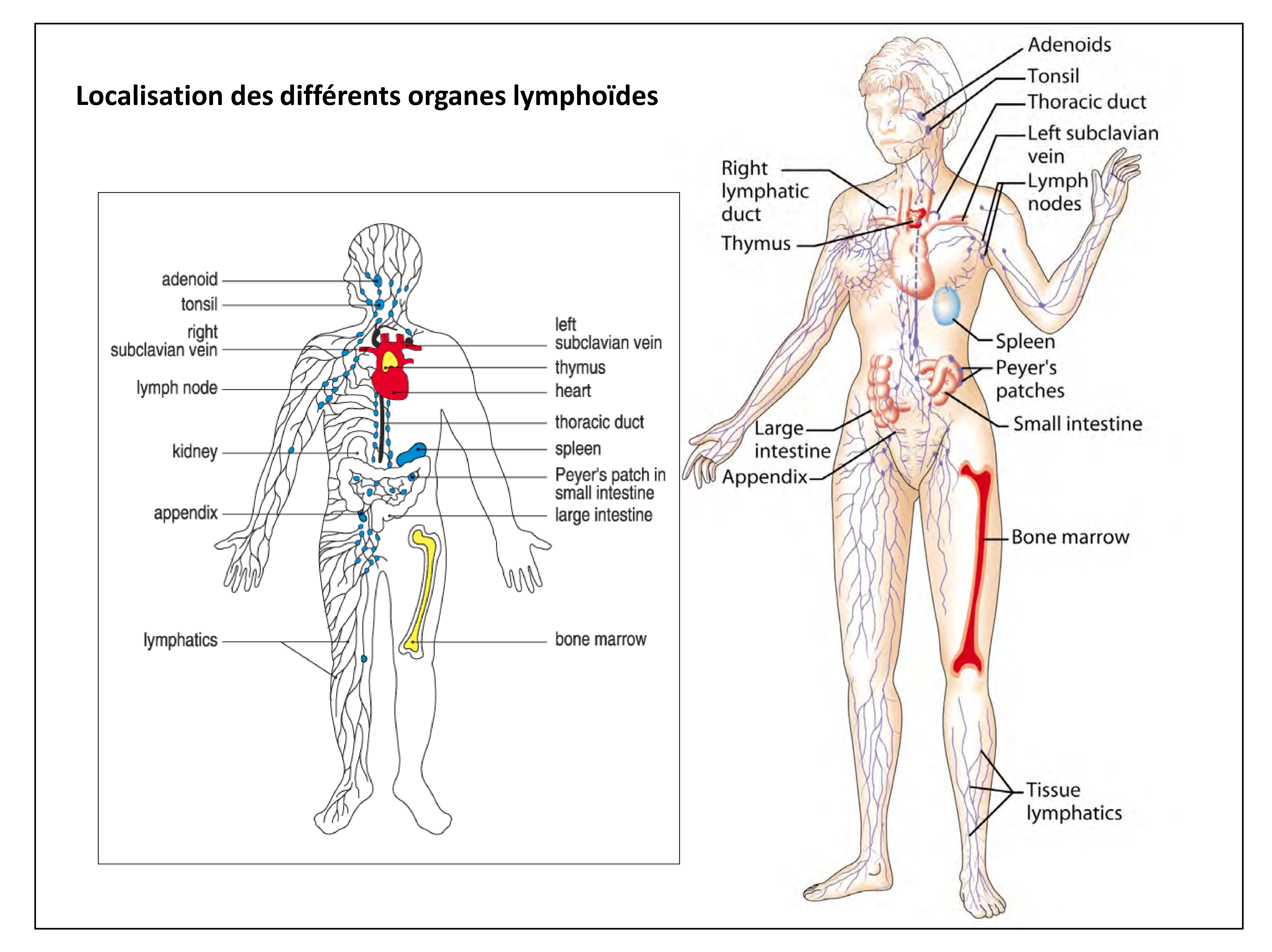
Propriétés des réponses immunitaires adaptatives.

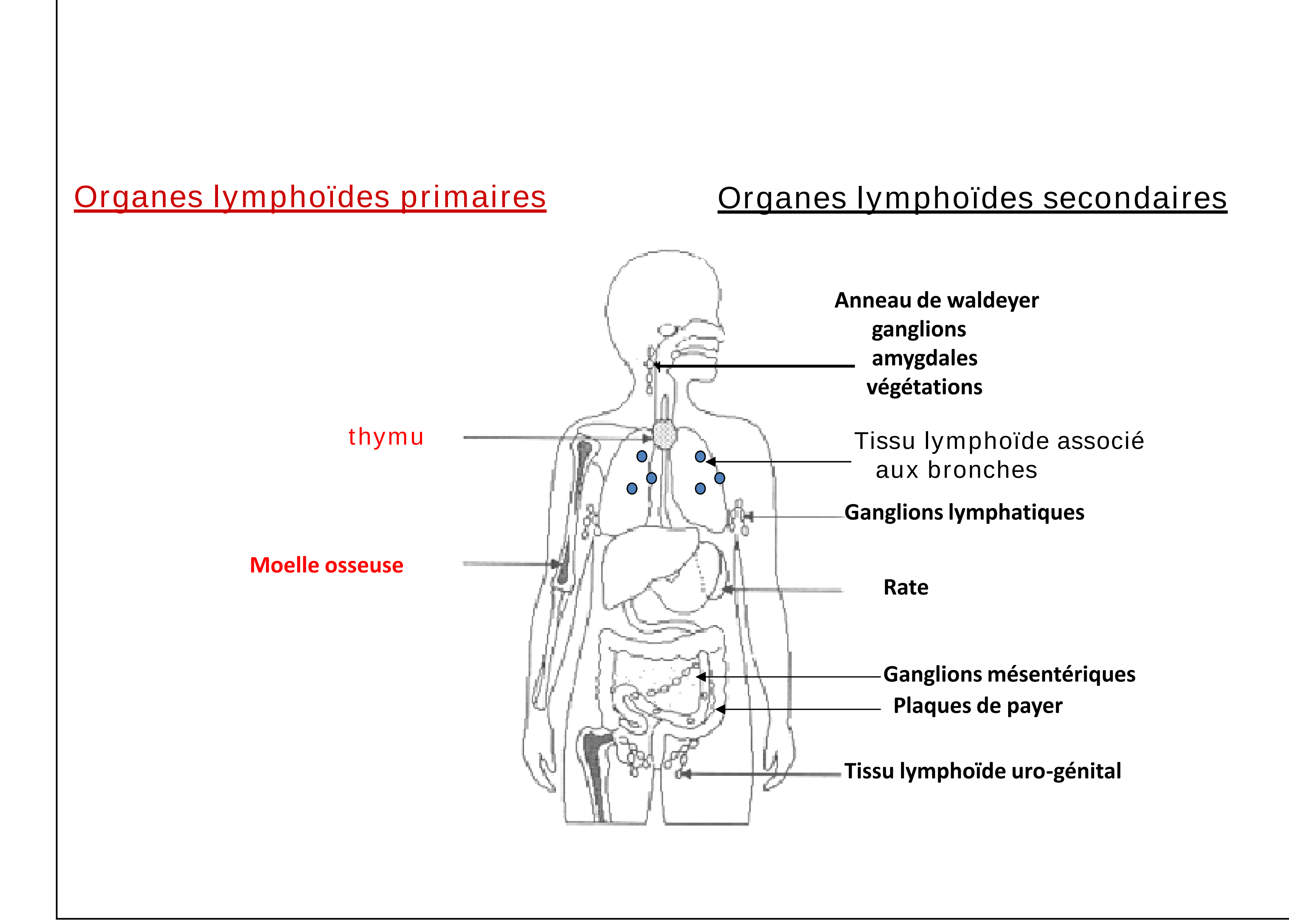
Propriété	Conséquence fonctionnelle
Spécificité	Permet à des antigènes distincts d'induire des réponses spécifiques
Diversité	Permet au système immunitaire de répondre à une grande variété d'antigènes
Mémoire	Amplifie les réponses lors de contacts répétés avec un même antigène
Expansion clonale	Augmente le nombre de lymphocytes spécifiques d'un antigène pour faire face aux microbes
Spécialisation	Induit des réponses optimales pour la défense contre différents types de microbes
Atténuation et homéostasie	Permet au système immunitaire de répondre à de nouveaux antigènes
Absence de réactivité contre le soi	Empêche des lésions contre l'hôte au cours des réponses à des antigènes étrangers

ORGANES LYMPHOIDES

Organes lymphoïdes




Localisation des différents organes lymphoïdes
adenoid
tonsil
right subclavian vein
lymph node
kidney
appendix
lymphatics
left subclavian vein
thymus
heart
thoracic duct
spleen
Peyer's patch in small intestine
large intestine
bone marrow
Adenoids
Tonsil
Thoracic duct
Left subclavian vein
Lymph nodes
Right lymphatic duct
Thymus
Spleen
Peyer's patches
Small intestine
Large intestine
Appendix
Bone marrow
Tissue lymphatics

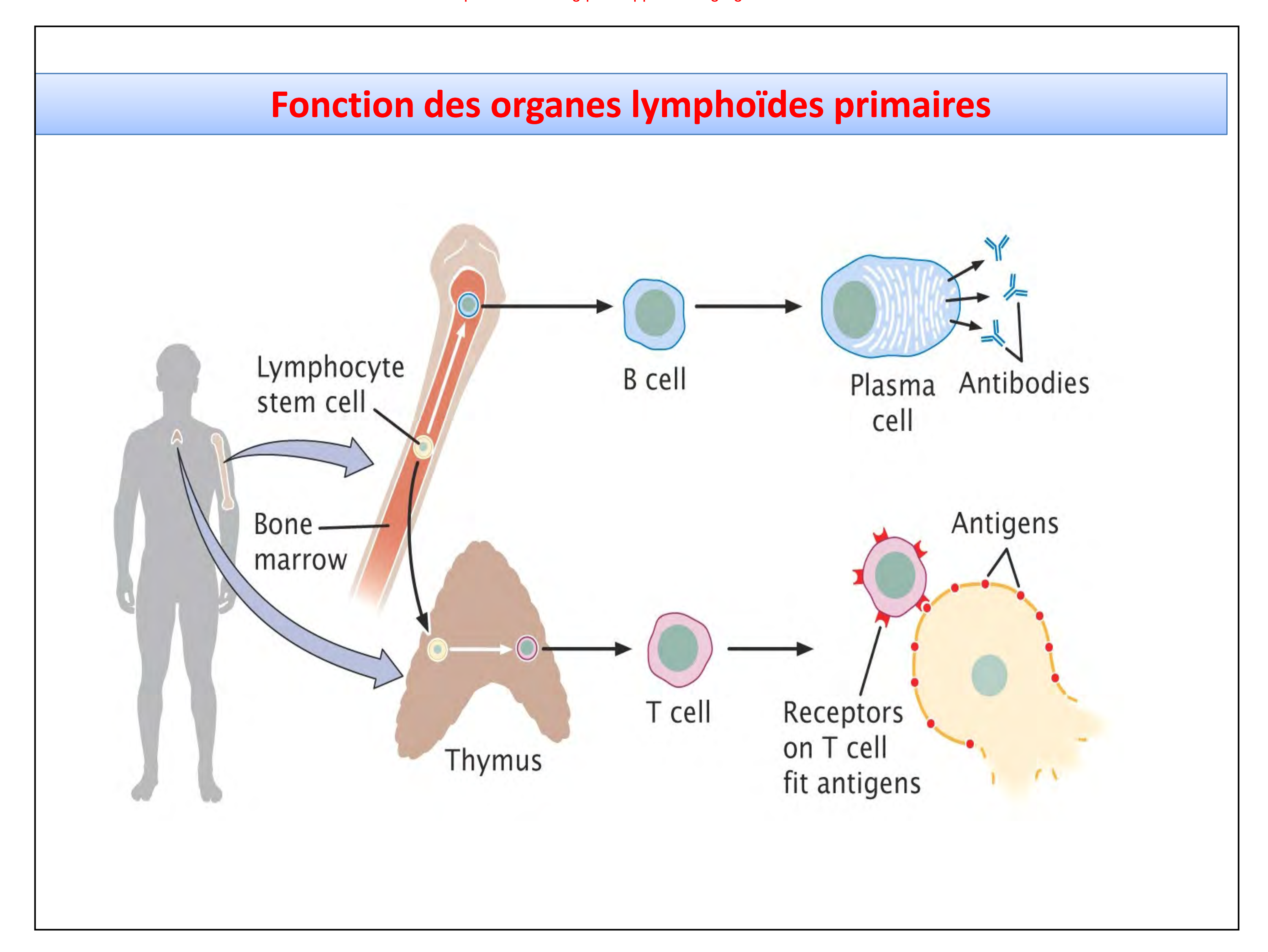

Organes lymphoïdes primaires
Organes lymphoïdes secondaires
Anneau de waldeyer
ganglions
amygdales
végétations
thymu
Tissu lymphoïde associé aux bronches
Ganglions lymphatiques
Moelle osseuse
Rate
Ganglions mésentériques
Plaques de payer
Tissu lymphoïde uro-génital

ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES OU CENTRAUX (OLP)

Caractères généraux

- Les OLP apparaissent tôt dans la vie embryonnaire avant les organes lymphoïdes secondaires
- C'est dans les organes lymphoïdes primaires que les lymphocytes acquièrent le répertoire de reconnaissance pour l'antigène. Ils apprennent à distinguer les antigènes du soi tolérés des antigènes du non soi qui normalement ne le sont pas.
- Les OLP sont situés en dehors des voies de pénétration et de circulation des antigènes

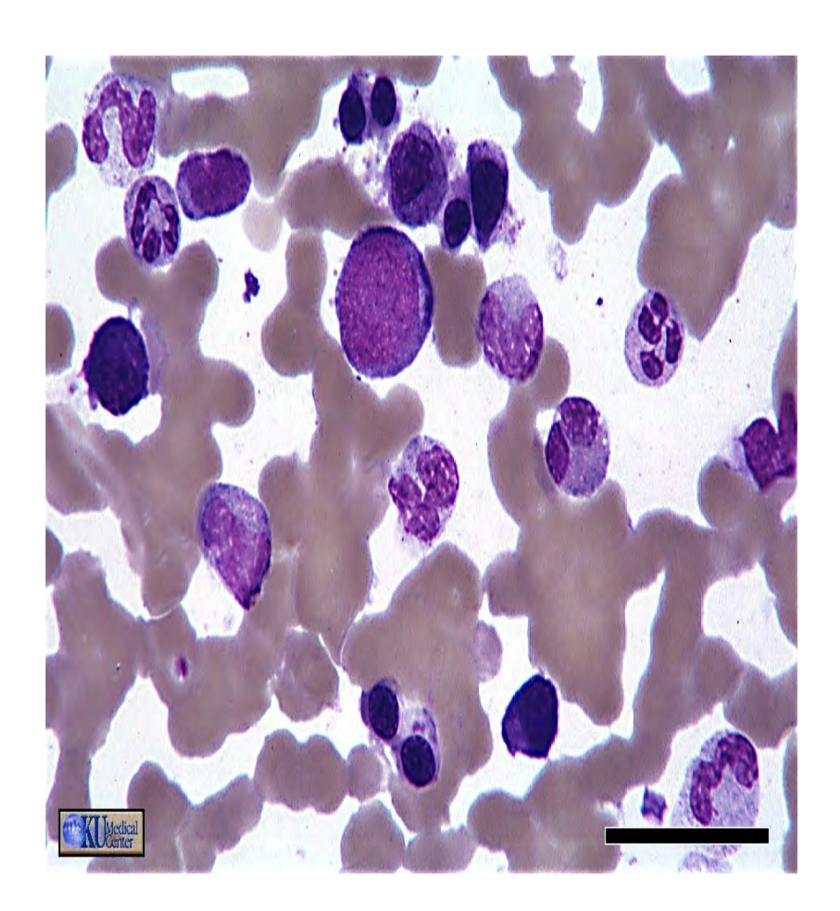
Fonction des organes lymphoïdes primaires

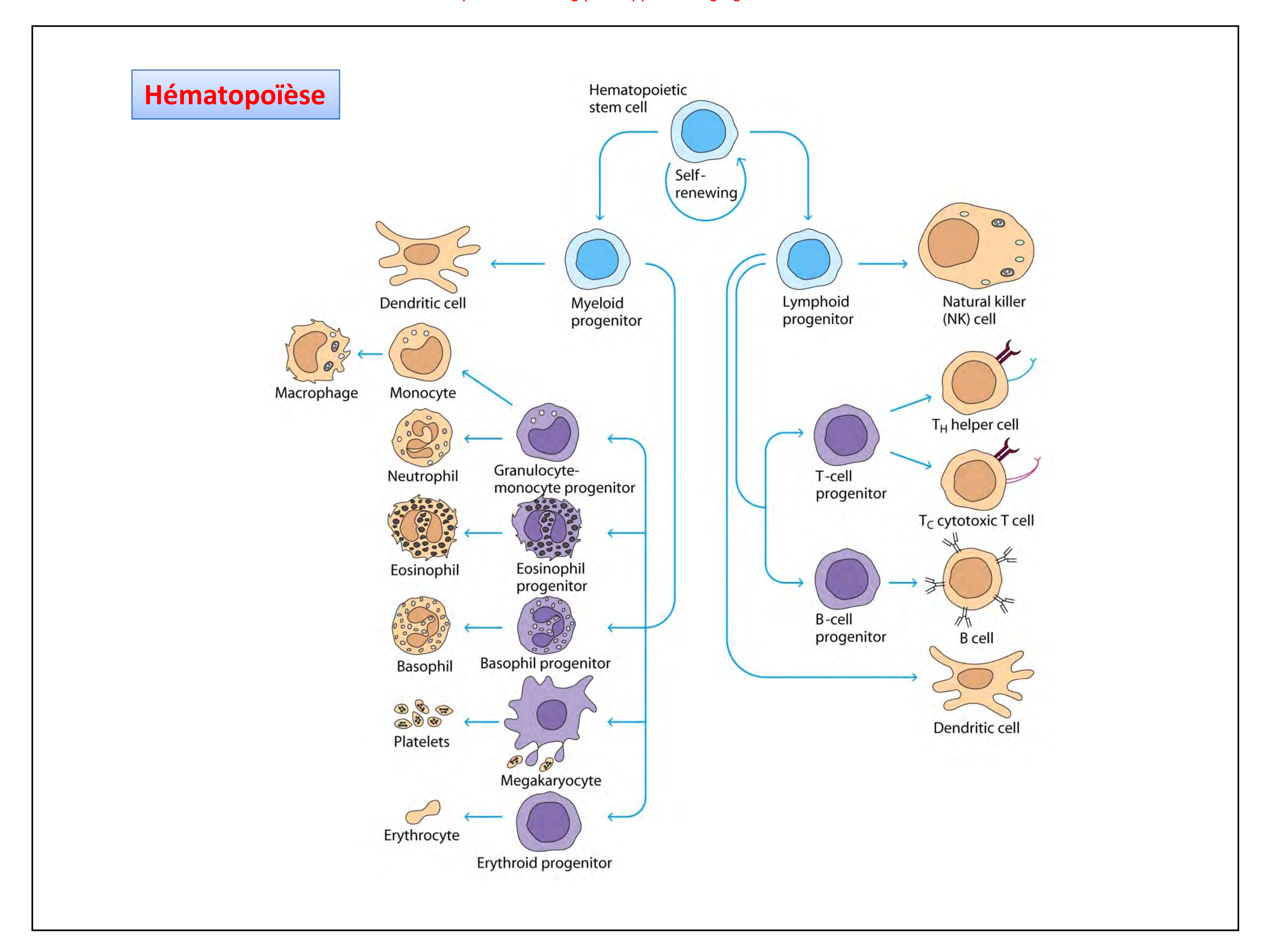


Moelle osseuse (MO)

- La moelle osseuse occupe l'espace libre à l'intérieur des os, on distingue:
- \- La Moelle rouge, active hématopoïétique
  - La moelle jaune, graisseuse, inactive.

- La MO est le siège de la *lymphopoïèse B,* mais elle n'est pas qu'un organe lymphoïde, puisqu'elle est le siège de **l'hématopoièse.**




Hématopoïèse
Hematopoietic stem cell
Self-renewing
Myeloid progenitor
Lymphoid progenitor
Dendritic cell
Natural killer (NK) cell
Macrophage
Monocyte
Neutrophil
Granulocyte-monocyte progenitor
T_H helper cell
T-cell progenitor
T_C cytotoxic T cell
Eosinophil
Eosinophil progenitor
B-cell progenitor
B cell
Basophil
Basophil progenitor
Dendritic cell
Platelets
Megakaryocyte
Erythrocyte
Erythroid progenitor

Maturation des lymphocytes B

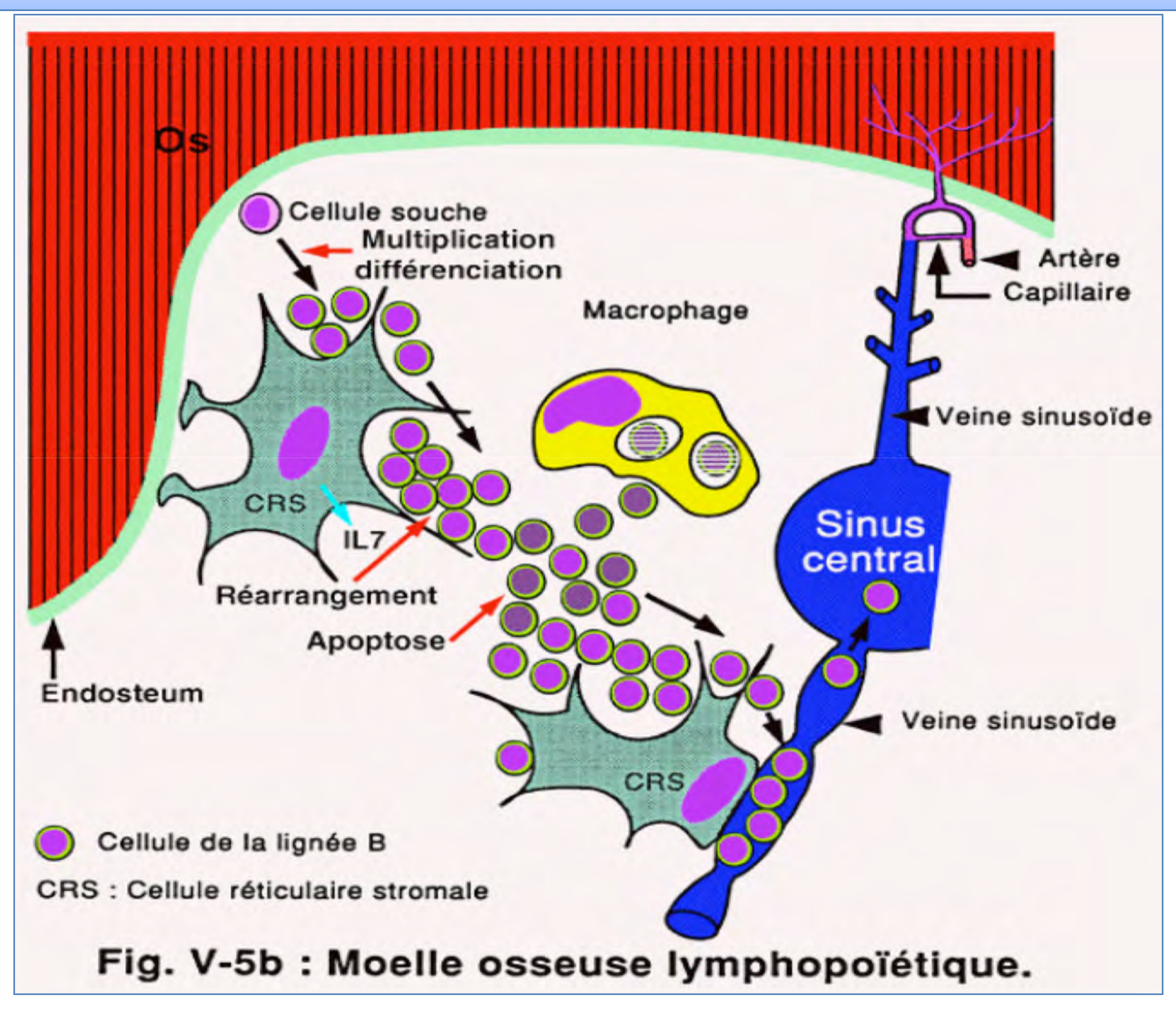
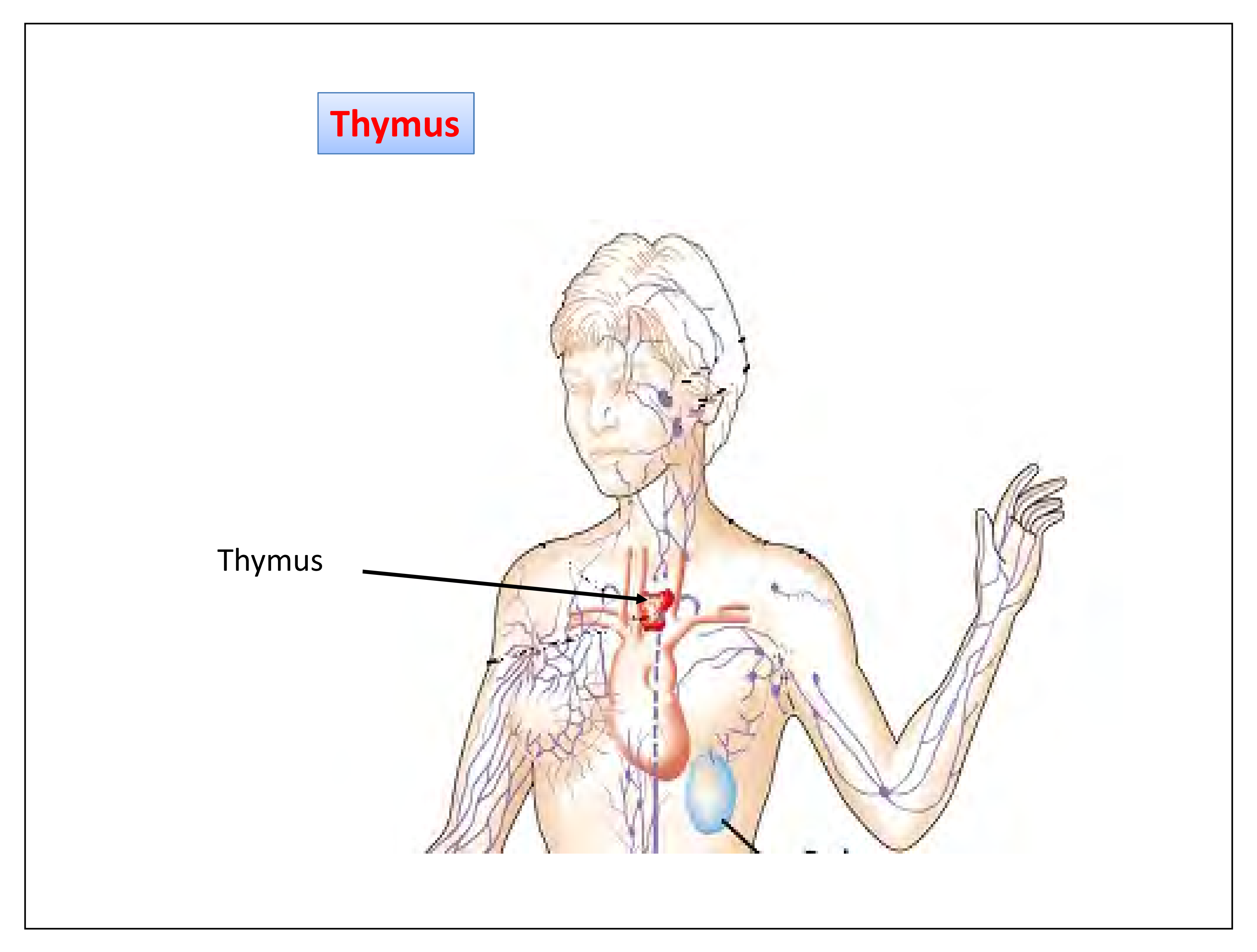
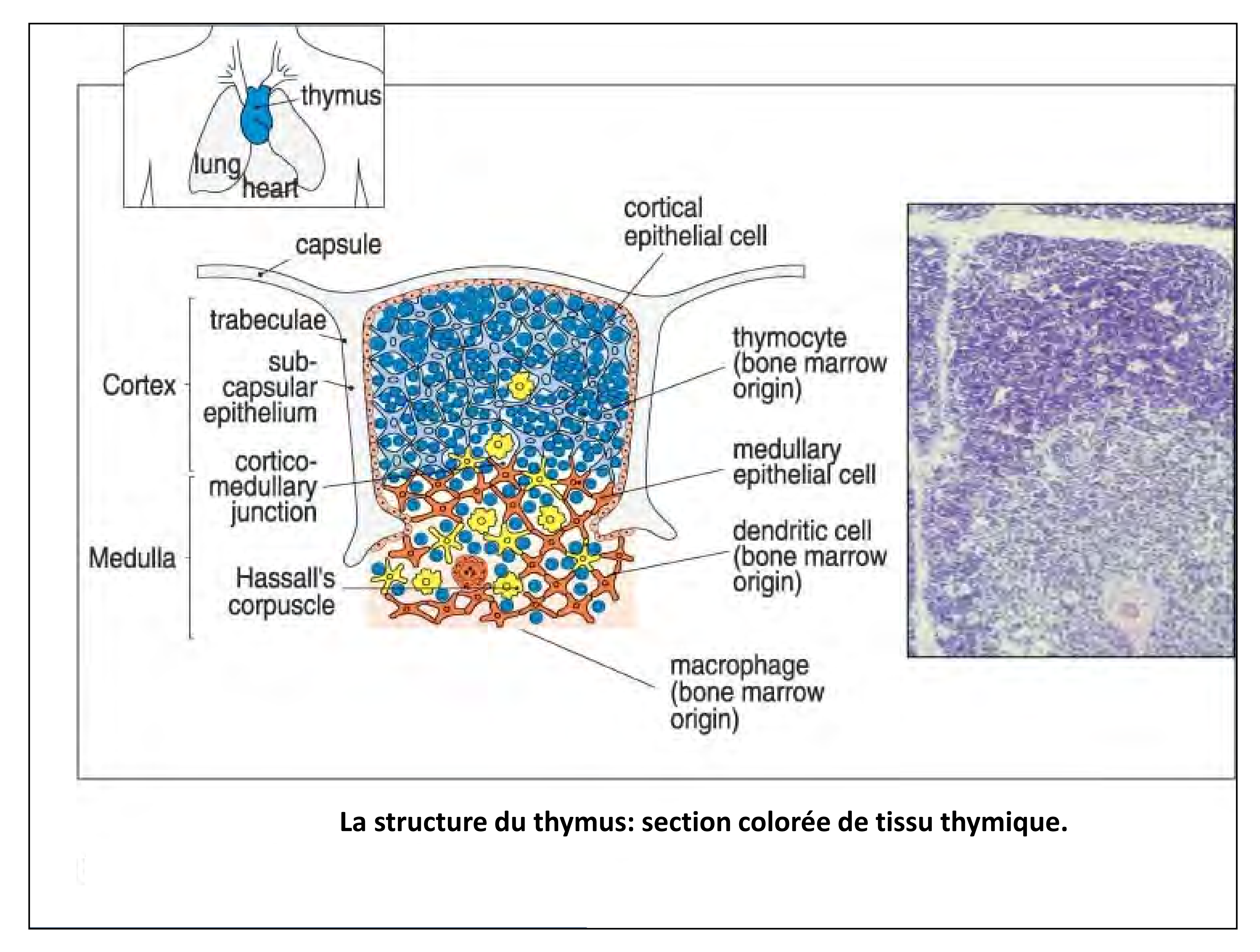


Fig. V-5b : Moelle osseuse lymphopoïétique.


Thymus
Thymus



La structure du thymus: section colorée de tissu thymique.

Rôle du thymus

Le thymus offre un microenvironnement propice pour la génération des lymphocytes T . Les précurseurs CD34+issus de la MO pénètrent dans le thymus:

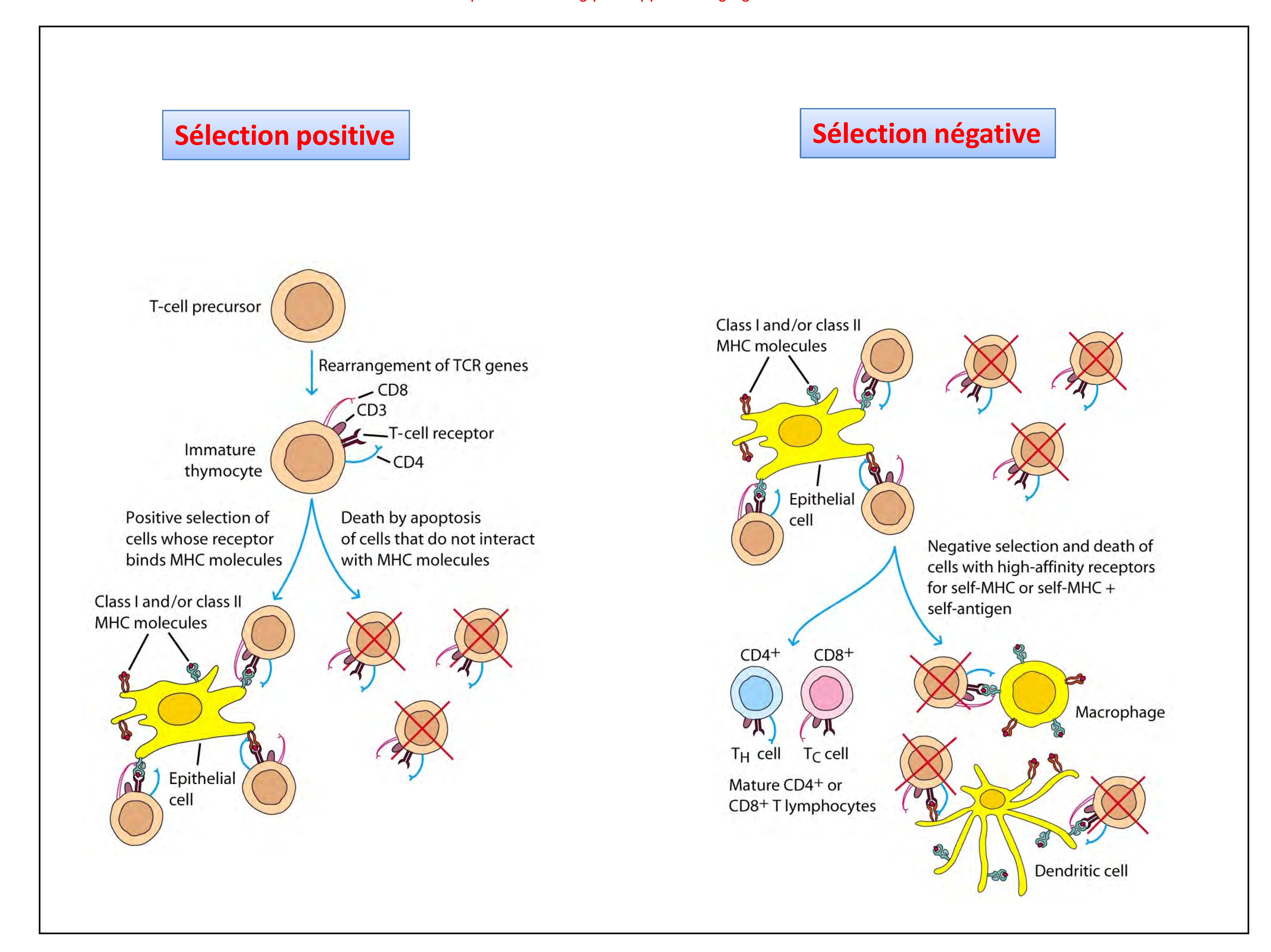
•Ils y entament une différenciation-maturation du cortex vers la médullaire. Ces cellules acquièrent progressivement:

le récepteur de l 'antigène TCR et les marqueurs de surface (CD2, CD3, CD4, CD8).

• les thymocytes subissent une sélection :

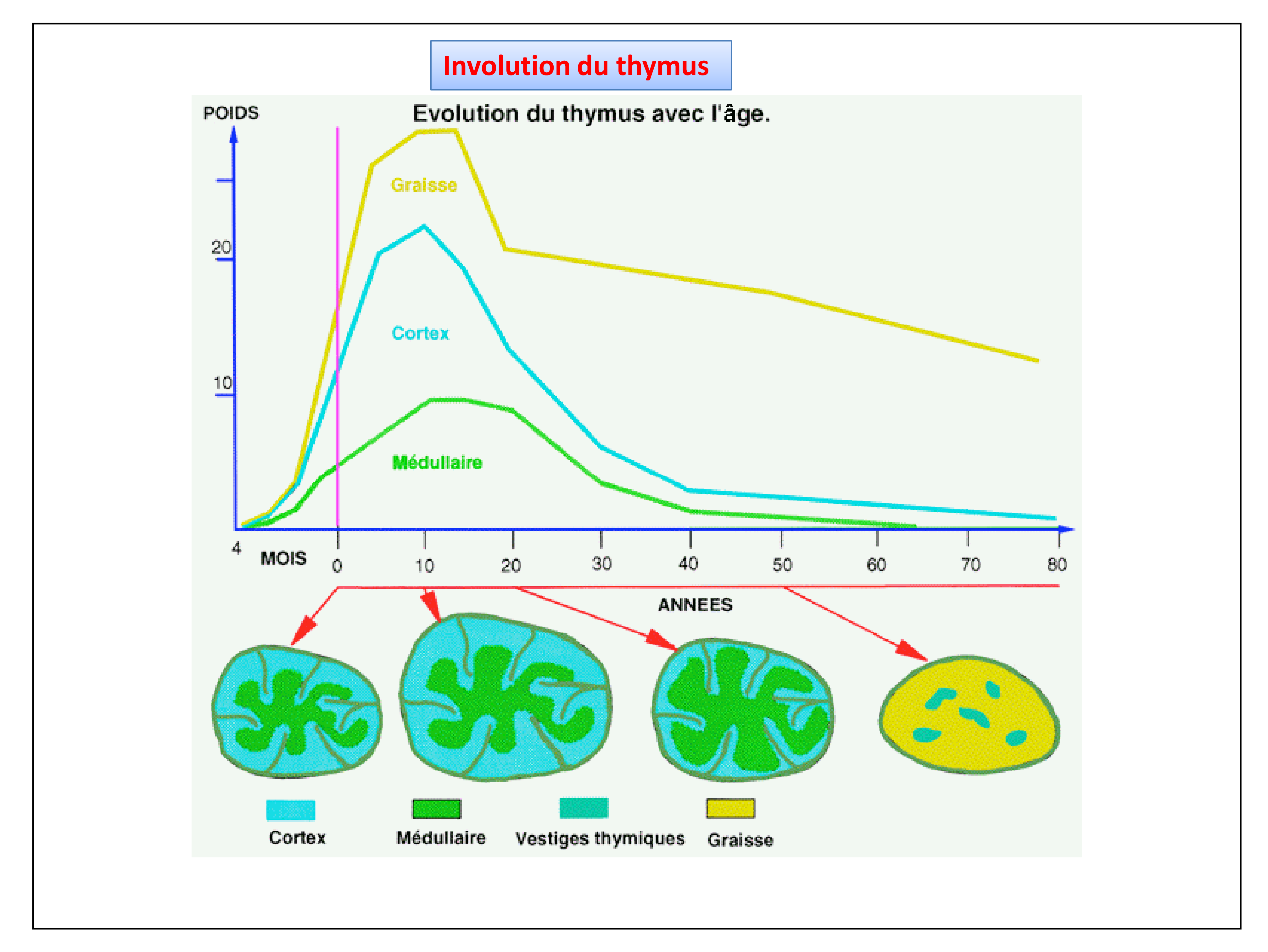
→ Positive, au niveau de la région cortico-médullaire, où les thymocytes qui reconnaissent le couple peptide-molécule du CMH, reçoivent un signal de survie.

→ et Négative au niveau de la médullaire , où les thymocytes qui expriment un TCR ayant une forte affinité pour les peptides du soi, sont éliminés.



Sélection positive
Sélection négative
T-cell precursor
Rearrangement of TCR genes
CD8
CD3
T-cell receptor
CD4
Immature thymocyte
Positive selection of cells whose receptor binds MHC molecules
Death by apoptosis of cells that do not interact with MHC molecules
Class I and/or class II MHC molecules
Epithelial cell
Class I and/or class II MHC molecules
Epithelial cell
Negative selection and death of cells with high-affinity receptors for self-MHC or self-MHC + self-antigen
CD4+
CD8+
TH cell
TC cell
Mature CD4+ or CD8+ T lymphocytes
Macrophage
Dendritic cell

Involution du thymus



ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (OLS)

Caractères généraux

- Leur développement est plus tardif que celui des OLP.
- Leur peuplement se fait à partir de cellules provenant de ces derniers (LT, LB).
- Ils sont situés sur les voies de pénétration des antigènes
- Sont le siège de la réponse immunitaire (contact de cellules immunocompétentes avec l'antigène.

Les organes lymphoïdes périphériques se répartissent en 2 sous-ensembles :

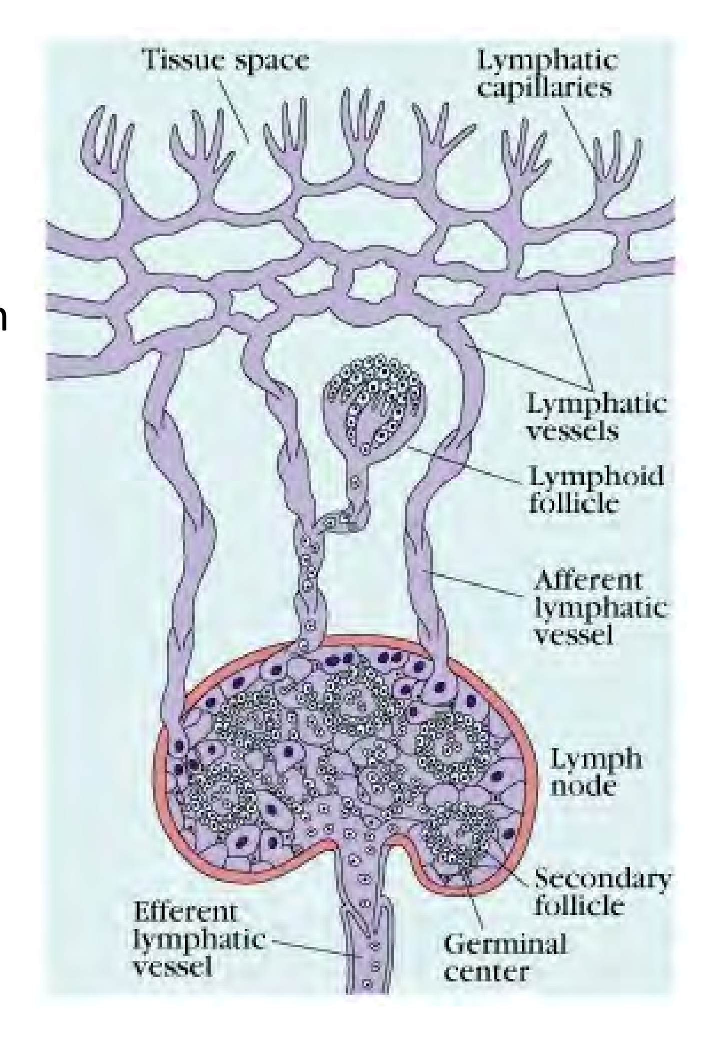
- Le compartiment systémique : rate, ganglions lymphatiques
- Le compartiment muqueux : le tissu lymphoïde associé aux muqueuses, glandes mammaires.

ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (OLS)

- Les organes lymphoïdes périphériques:
  - Ganglions lymphatiques.
  - Rate.
  - Des systèmes immunitaires muqueux et cutanés
- organisés pour optimiser les interactions entre les antigènes, les APC et les lymphocytes.
- L'organisation anatomique des organes lymphoïdes périphériques permet aux APC de concentrer les antigènes dans ces organes et aux lymphocytes de localiser et de répondre à ces anti gènes.

Les Ganglions lymphatiques

Les **ganglions lymphatiques sont des agrégats nodulaires** de tissus lymphoïdes situés le long des voies lymphatiques qui traversent l'organisme .



- petits organes réniformes encapsulés, de 1 à 15 mm de diamètre
- sont disposés sur le trajet des voies lymphatiques
- La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens :

tissus → ganglions → sang

Les Ganglions lymphatiques

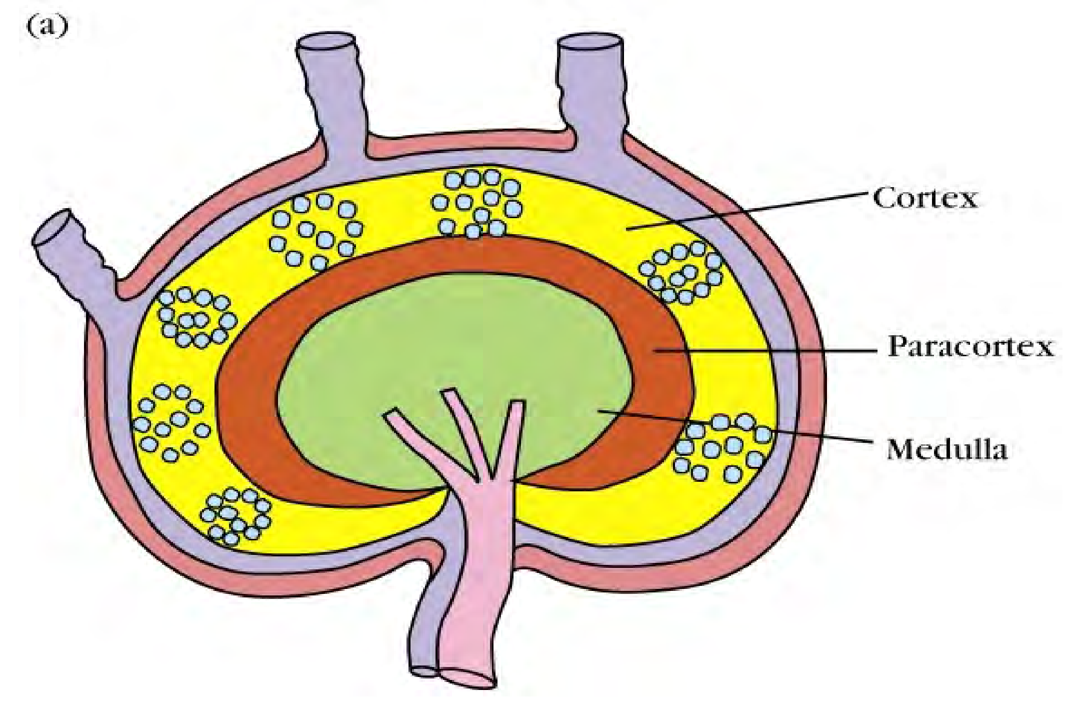
On distingue 3 sous régions

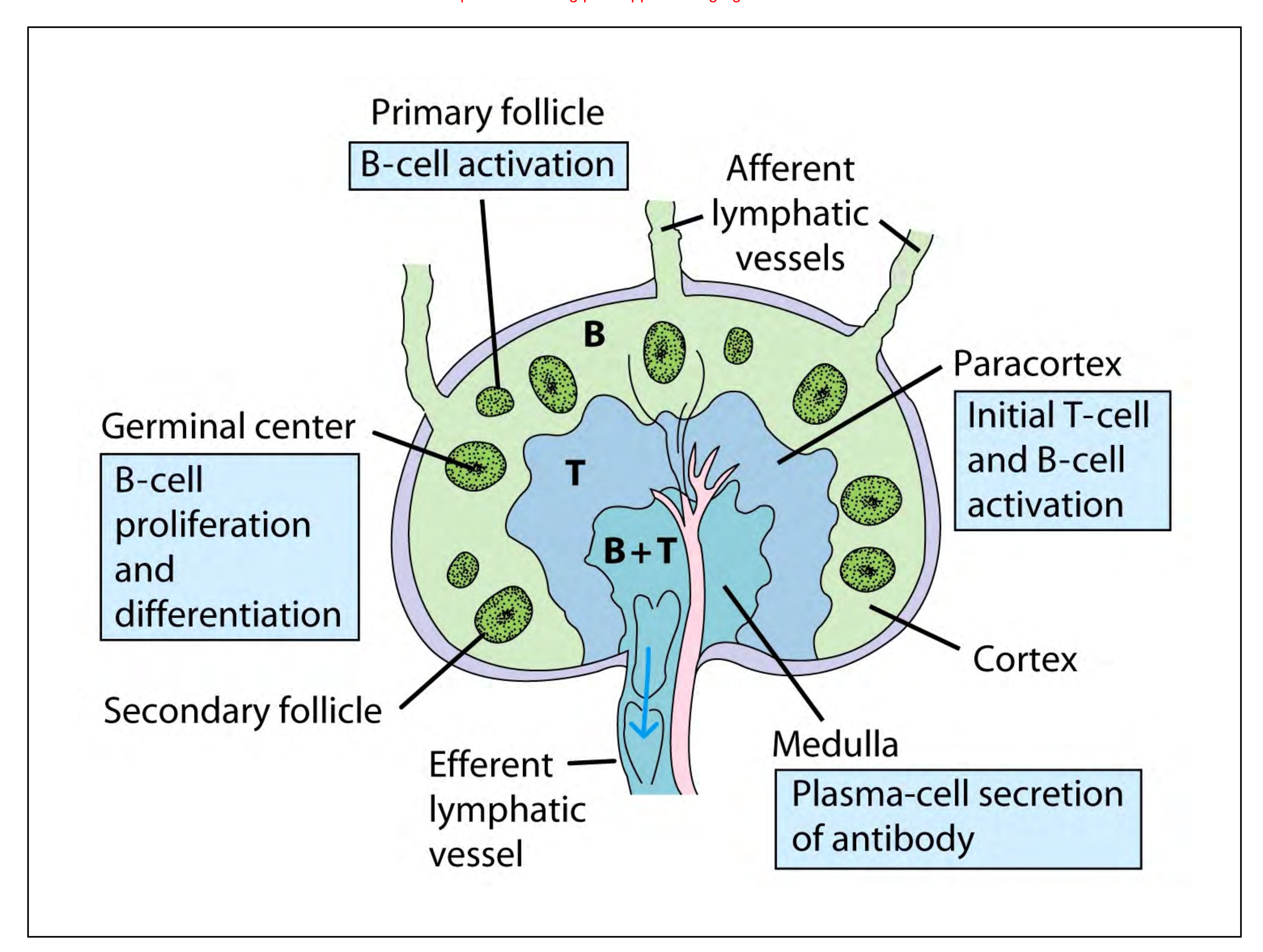
• une région périphérique sous capsulaire :zone corticale riche en lymphocytes B organisés en couronne pour former le follicule primaire

Après stimulation antigénique, le follicule primaire se transforme en follicule secondaire

• une région plus profonde, proche du hile: zone médullaire, c'est une zone mixte comprenant des lymphocytes B, T, des plasmocytes et des macrophages

• entre les 2 régions se situe la zone paracorticale: aire thymo-dépendante riche en lymphocytes T et en CPA.




Primary follicle
B-cell activation
Afferent lymphatic vessels
B
T
B+T
Paracortex
Initial T-cell and B-cell activation
Germinal center
B-cell proliferation and differentiation
Cortex
Secondary follicle
Efferent lymphatic vessel
Medulla
Plasma-cell secretion of antibody

Les Ganglions lymphatiques

- Les fluides produits par tous les épithéliums et les tissus conjonctifs, de l'organisme, sont drainés par les lymphatiques, qui transportent ce fluide, appelé lymphe, des tissus vers les ganglions lymphatiques.
- Lorsque la lymphe traverse les ganglions lymphatiques, les APC se trouvant dans les ganglions lymphatiques sont en mesure de prélever un échantillon des antigènes des microbes qui peuvent pénétrer à travers les épithéliums dans les tissus.

La rate

- La **rate est un organe abdominal qui** joue le même rôle dans les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes transportés par voie sanguine que celui des ganglions lymphatiques dans les réponses dirigées contre les antigènes transportés par la lymphe.

- C'est l' organe lymphoïde secondaire le plus volumineux .

Elle est interposée sur la circulation sanguine :

Elle joue un rôle dans l'épuration du sang (100 à 200 ml/mn) , la rate ne possède pas de vaisseaux lymphatiques afférents et draine donc les antigènes pénétrant par ***voie sanguine.***

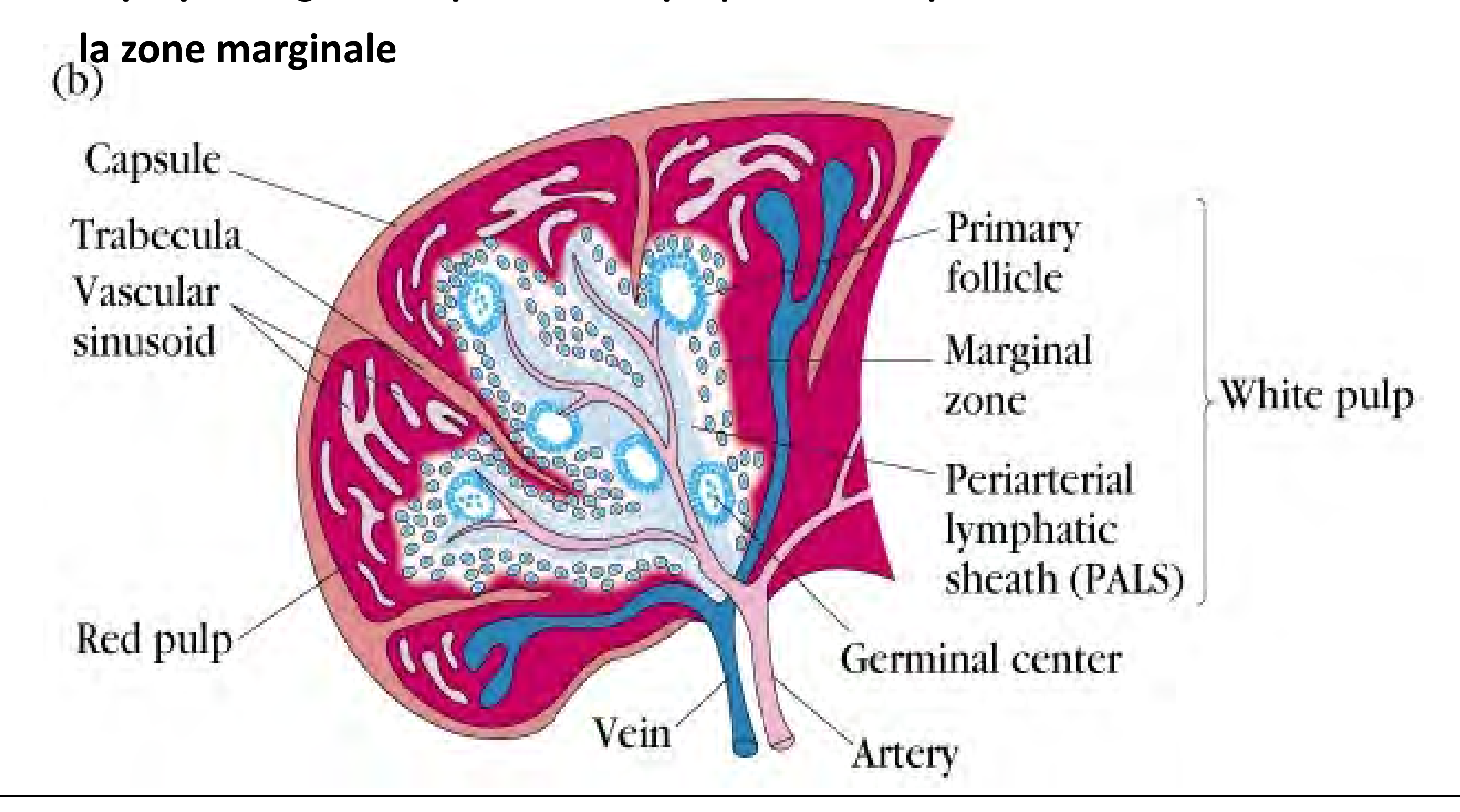
- Les patients splénectomisés présentent une susceptibilité aux infections bactériennes à germes capsulés

La Rate

La rate comprend:

- ► **la pulpe rouge: zone de senescence des GR**
- ► **la pulpe blanche: tissu lymphoide proprement dit organisé autour d'une artériole centrale avec une zone T dépendante et B dépendante.**

la pulpe rouge est séparée de la pulpe blanche par la zone marginale



Les systèmes lymphoïdes cutanés et muqueux

Les systèmes lymphoïdes cutanés et muqueux sont respectivement situés sous les épithéliums de la peau et des tractus gastro-intestinal et respiratoire. Les amygdales pharyngiennes et les plaques de Peyer de l'intestin constituent deux formations lymphoïdes annexées aux muqueuses.

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses : MALT (Mucosal Associated Lymphoïd Tissue)

- **assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses (respiratoire, digestive, urogénitale, oculaire…)**

-**Constitue la porte d'entrée physiologique des antigènes, de ce fait il est en état de stimulation permanente.**

- comporte un tissu lymphoïde diffus (qui infiltre toutes les muqueuses**) et des structures plus ou moins individualisées (plaque de Peyer, appendice, amygdales)**

- Assure une **réponse humorale locale à IgA sécrétoires +++**

MALT (suite)

on peut individualiser différents systèmes:

- au niveau du nasopharynx:

NALT (Nasopharyns Associated Lymphoïd Tissue)

- au niveau des voies aériennes supérieures :

BALT (Bronchus Associated Lymphoïd Tissue)

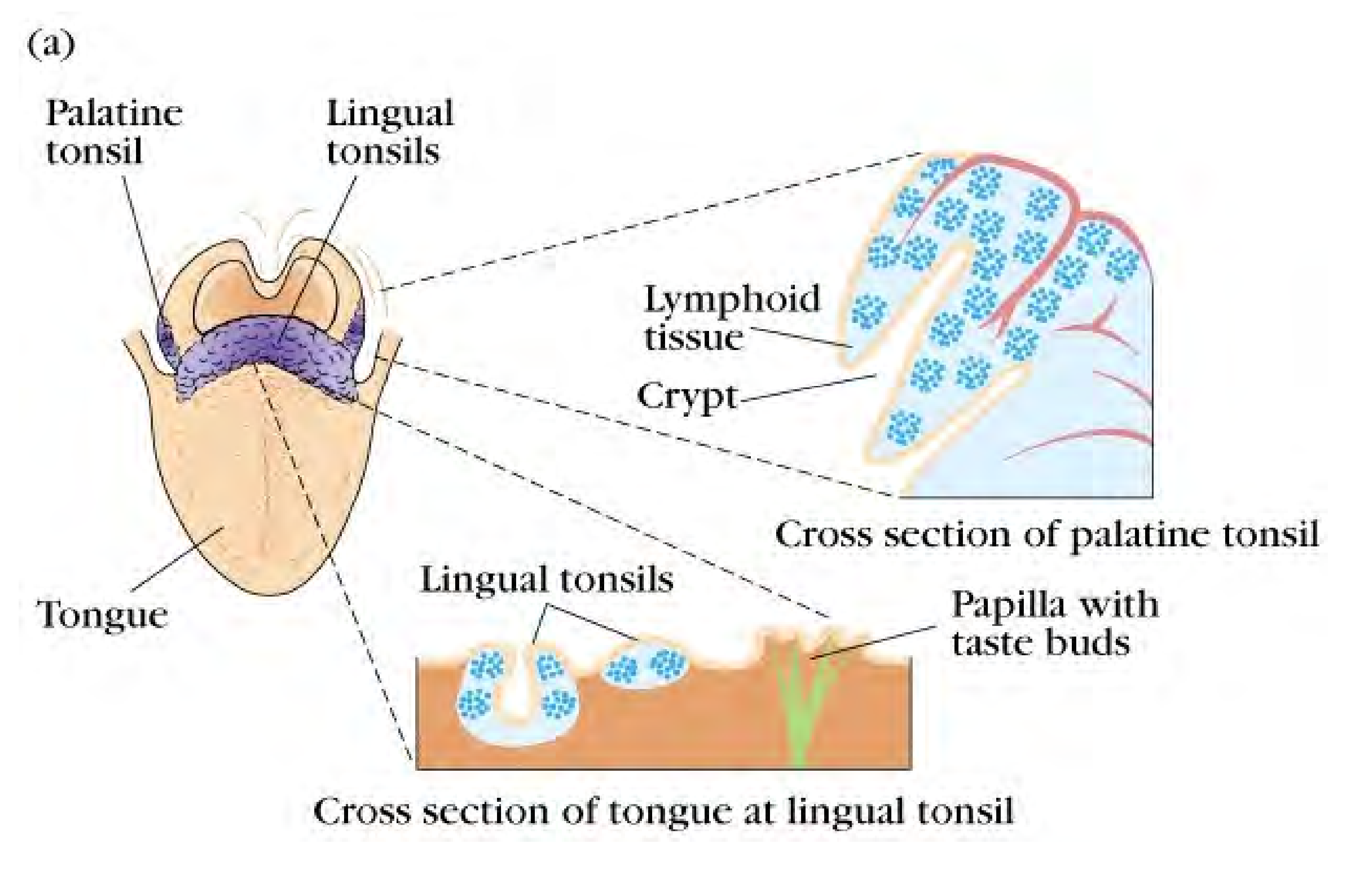
- au niveau du tube digestif :

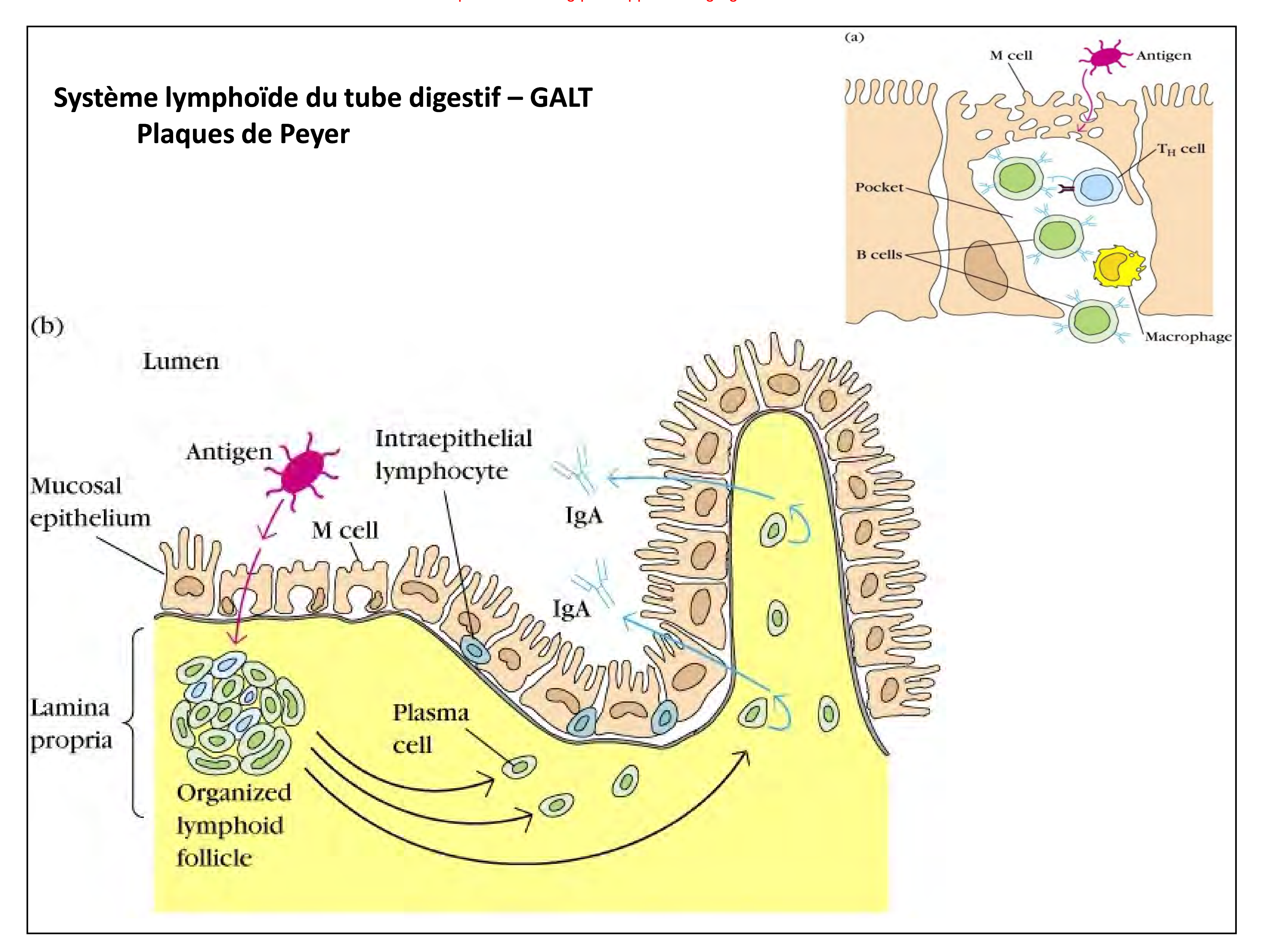
GALT (Gut Associated Lymphoïd Tissue) :

contient à lui seul plus de cellules immunitaires que le reste de l'organisme

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Les amygdales




Système lymphoïde du tube digestif – GALT
Plaques de Peyer
(a)
M cell
Antigen
T_H cell
Pocket
B cells
Macrophage
(b)
Lumen
Antigen
Intraepithelial lymphocyte
Mucosal epithelium
M cell
IgA
IgA
Lamina propria
Plasma cell
Organized lymphoid follicle

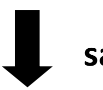
Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Les lymphocytes recirculent constamment entre les tissus de sorte que les lymphocytes naïfs traversent les organes lymphoïdes périphériques, dans lesquels les réponses immunitaires sont déclenchées, et que les lymphocytes effecteurs migrent vers les sites d'infection, où les microbes sont éliminés

En revanche, les LB effecteurs restent dans les organes lymphoïdes, et n'ont pas besoin de migrer dans les foyers infectieux. En effet, les LB sécrètent des anticorps, et les anticorps pénètrent dans le sang pour trouver les microbes et les toxines microbiennes.

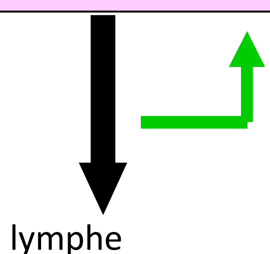
Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Organes lymphoïdes primaires
Moelle osseuse/thymus
production

Cellules naives  **sang**

 **Via HEV**

Organes lymphoïdes secondaires
Ganglions,rate,tissu lymphoïde associé aux muqueuses
Activations/différenciation



lymphe

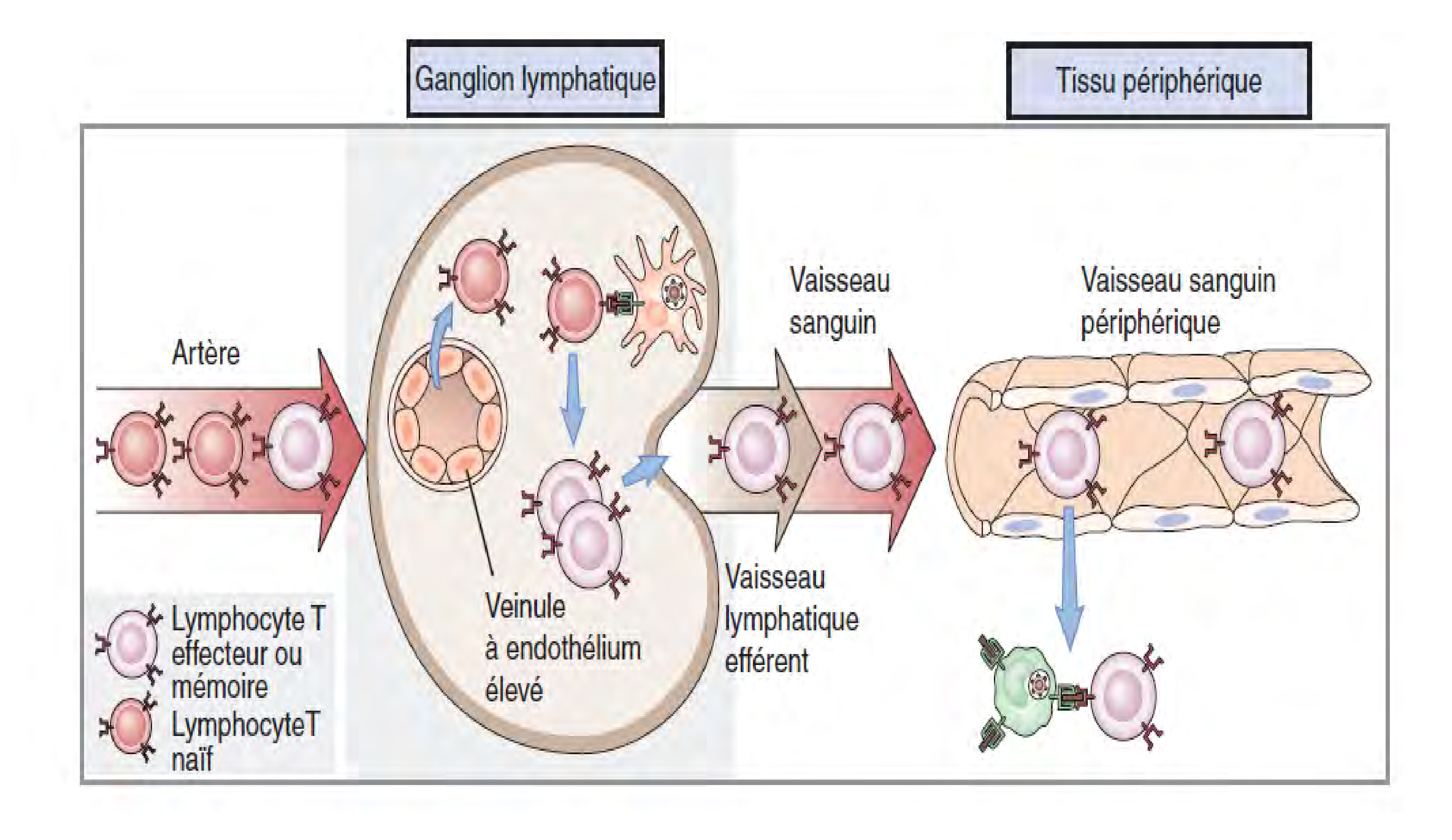
Sang

Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Les LT naïfs qui sont arrivés à maturation dans le thymus et ont gagné la circulation sanguine migrent vers les ganglions lymphatiques où ils peuvent trouver les antigènes qui parviennent par les vaisseaux lymphatiques qui drainent les épithéliums et les organe parenchymateux.

Ces LT naïfs entrent dans les ganglions lymphatiques à hauteur des veinules post-capillaires spécialisées, que l'on appelle **veinules à endothélium élevé (HEV :** ***high endothelial*** *venule), présentes dans les ganglions lymphatiques*.

Recirculation des lymphocytes T



Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

En même temps, les cellules T augmentent leur expression de récepteurs pour un phospholipide, la sphingosine 1-phosphate, et puisque la concentration de ce phospholipide est plus élevée dans le sang que dans les ganglions lymphatiques, les cellules actives sont attirées en dehors des ganglions et gagnent la circulation sanguine. Ces cellules effectrices migrent de préférence dans les tissus qui sont colonisés par des microbes infectieux, où les LT exercent leur fonction d'éradication de l'infection.

Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

- Les lymphocytes produits au niveau des OLP seront hébergés dans les OLS
- Mais ils entament une circulation permanente d'un ganglion lymphatique à un autre après un passage sanguin ou lymphatique
- Cette circulation et recirculation des lymphocytes assure une fonction d'immuno surveillance
- Les lymphocytes quittent le sang pour pénétrer dans un organe lymphoïde secondaire au niveau de structures endothéliales particulières appelées veinules post capillaires (HEV : High endothélial vessels) exprimant des molécules d'adhérence.
- Selon le type de molécules d'adhérence et leur ligand exprimés sur les lymphocytes, ceux-ci se localisent préférentiellement dans tel ou tel organe lymphoïde secondaire : c'est le homing ou domiciliation

Dans les ganglions lymphatiques, les VPC sont localisés dans la zone para corticale